

Jarosław Woron

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

Dobór leków z grupy NLPZ do profilu pacjenta – na co zwrócić uwagę

Selection of NSAIDs according to the patient's profile – what to pay attention to

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej ordynowanych leków w praktyce lekarskiej. Ich wybór musi uwzględniać profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny, lokalizację bólu oraz cechy leczonego pacjenta. Znaczna część populacji pacjentów z bólem wymagających stosowania NLPZ to osoby z wielochorobowością, a zatem często przyjmujące również inne leki, które mogą modyfikować działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne stosowanego NLPZ, a także wpływać na ryzyko występowania powikłań.

Słowa kluczowe

NLPZ, kryteria wyboru, skuteczność, bezpieczeństwo

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly prescribed drugs in medical practice. Their selection must take into account the pharmacokinetic-pharmacodynamic profile, pain localization and the characteristics of the treated patient. A significant population of patients with pain requiring NSAID use are most often patients with multiple diseases, and therefore often taking other drugs in addition to NSAIDs, which may both modify the analgesic and anti-inflammatory effects of NSAIDs and may affect the risk of complications.

Key words

NSAIDs, selection criteria, efficacy, safety

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej ordynowanych leków w praktyce lekarskiej. Ich wybór musi uwzględniać profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny, lokalizację bólu oraz cechy leczonego pacjenta. Znaczna część populacji pacjentów z bólem wymagających stosowania NLPZ to osoby z wielochorobowością, a zatem często przyjmujące także inne leki, które mogą modyfikować działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne stosowanego NLPZ, a także wpływać na ryzyko występowania powikłań. Ponad wszelką wątpliwość wiemy dzisiaj, że wybór leku w terapii bólu musi być indywidualizowany, gdyż nieuwzględnienie cech pacjenta i leku może wywołać efekty farmakoterapii jatrogenizacyjnej, która niesie ze sobą nikły efekt terapeutyczny przy pojawieniu się kolejnych działań niepożądanych. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia bólu NLPZ mogą być przyjmowane drogą doustną, doustną lub aplikowane miejscowo. Absolutnie nie zaleca się stosowania tej grupy leków w czopkach i iniekcjach domięśniowych z uwagi na niekorzystny wpływ podania NLPZ tymi drogami na ich profil farmakokinetyczny, a co za tym idzie – szybkość działania analgetycznego oraz efekt przeciwbólowy, który zależy od stężenia leku w miejscu, gdzie powstaje nocycepcja. Im bardziej nasilony jest stan zapalny u pacjenta z dolegliwościami bólowymi, tym silniej hamujący aktywność cyklooksygenazy-2 (COX-2) NLPZ powinien być wybierany w terapii. Oczywiście nie wolno zapominać, że większość dostępnych dzisiaj NLPZ wywołuje także efekty pozacyklooksygenazowe, które są istotnym elementem wyboru leku.

W praktyce najczęściej NLPZ jest stosowanych drogą doustną i warto przypomnieć, że wiele jednocześnie stosowanych leków może zmieniać parametry ich uwalniania i wchłaniania, co w oczywisty sposób może niekorzystnie modyfikować ich skuteczność terapeutyczną. Szczególnie istotne są leki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo gastroenterologiczne NLPZ i mogą poprzez działanie dyspulsyjne (asynchroniczne, rozkojarzające czy zaburzające perystaltykę przewodu pokarmowego) oddziaływać na farmakokinetykę tych leków, w szczególności na ich wchłanianie. W tabeli 1 zebrano leki, na które należy zwrócić uwagę podczas wyboru NLPZ, gdyż mogą one zwiększać ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP) [1].

Warto przypomnieć, że leki z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI) należy stosować tylko w przypadku istotnego klinicznie ryzyka uszkodzenia GOPP. Wszystkie leki z grupy NLPZ (z wyjątkiem nabumetonu i soli lizynowej ketoprofenu) są słabymi kwasami, dlatego podwyższenie pH w żołądku, będące konsekwencją stosowania PPI, zmniejsza ich wchłanianie [1–3].

Koksyby jako NLPZ wybiórczo blokujące COX-2 wykazują optymalny profil bezpieczeństwa w stosunku do GOPP. NLPZ w postaci rozpuszczalnej z uwagi na szybsze wchłanianie w porównaniu z formami stałymi są preferowane u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z GOPP, a także u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą indukować działanie dyspulsyjne. W tabeli 2 zebrano leki, które mogą indukować dyspulsję, wydłużając wchłanianie stałych postaci NLPZ [1].

Tabela 1. Leki (oprócz NLPZ), które mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP)

Wpływ na GOPP	Leki, które mogą powodować powikłanie, istotne implikacje kliniczne
uszkodzenie przełyku	sole potasu – szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów leżących wskazane są rozpuszczalne lub płynne postacie soli potasu sole żelaza – wskazane są płynne postacie soli żelaza z uwagi na krótszy czas kontaktu z błoną śluzową przewodu pokarmowego bifosfoniany tetracykliny – wskazane są rozpuszczalne postacie, np. doksycyklina
reflaks żołądkowo-przełykowy	nitraty antagoniści wapnia leki o działaniu dopaminergicznym teofilina progestageny – minimalne ryzyko w przypadku progestagenów stosowanych w doustnej hormonalnej antykoncepcji
wzrost ryzyka krwawienia z GOPP	antykoagulanty leki przeciwplatekcyjne selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny miłorząb japoński (<i>Ginkgo biloba</i>) żeń-szeń

Tabela 2. Leki, które mogą wywoływać efekt dyspulsywny

Lek lub grupa leków	Mechanizm farmakodynamiczny
analgetyki opioidowe	działanie na receptory MOR zlokalizowane na mięśniówce przewodu pokarmowego
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – amitryptylina, doksepina	działanie antycholinergiczne
neuroleptyki, pochodne fenotiazyny	działanie antycholinergiczne
leki przeciwhistaminowe I generacji: klemastyna, dimetinden, bromfeniramina, chlorfeniramina, triprolidyna	działanie antycholinergiczne
difenhydramina	działanie antycholinergiczne
doksylamina	działanie antycholinergiczne
hydroksyzyna	działanie antycholinergiczne
butylobromek hioscyny	działanie antycholinergiczne
spazmolityki muskulotropowe, np. drotaweryna	hamowanie napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich przewodu pokarmowego
antagoniści wapnia	hamowanie napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich przewodu pokarmowego
mianseryna	działanie antycholinergiczne

U pacjentów leczonych NLPZ należy ograniczyć do minimum stosowanie leków i przede wszystkim suplementów diety o działaniu żółciopędnym, które aktualnie są agresywnie reklamowane bez informacji o potencjalnych zagrożeniach wynikających z ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego, szczególnie w terapii skojarzonej [1, 3].

Ryzyko gastroenterologiczne występuje także u chorych na nowotwór w trakcie leczenia systemowego oraz stosowania niektórych leków ukierunkowanych molekularnie. Są to często pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego i także w tej grupie musimy pamiętać o konieczności indywidualizacji farmakoterapii. Szczególnie zalecane w takiej sytuacji są kokszyby lub preferencyjne inhibitory COX-2. W tabelach 3 i 4 wymieniono leki stosowane w leczeniu systemowym u chorych na nowotwór, które mogą uszkadzać przewód pokarmowy. U pacjentów przyjmujących te grupy leków szczególnie istotna jest indywidualizacja wyboru NLPZ [4, 5].

Skuteczność przeciwbólowa, a zwłaszcza przeciwzapalna NLPZ zależy m.in. od objętości dystrybucji (V_d). Jest to parametr farmakokinetyczny, który charakteryzuje dystrybucję leku w ustroju, definiowany jako hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której podany lek po równomiernym rozmieszczeniu osiągałby takie samo stężenie jak we krwi [3–10].

W praktyce liczbową wartość tego parametru informuje o rozmieszczeniu leku w danych kompartmentach ustroju i oznacza, że:

- $V_d < 7$ l (ok. 10% masy ciała) – lek ulega dystrybucji jedynie w łożysku naczyniowym;

Tabela 3. Leki stosowane w leczeniu systemowym, które mogą uszkadzać przewód pokarmowy

taksany
pochodne platyny
antracykliny
fluoropirymidyny
cytarabina
gemcytabina
metotreksat
ifosfamid
dakarbazyna
prokarbazyna

Tabela 4. Leki ukierunkowane molekularnie, które mogą indukować objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

gefitynib
erlotynib
imatynib
bortezomib
temsirolimus
sunitynib
sorafenib
bewacyzumab

- $V_d = 7 \div 20$ l (ok. 30% masy ciała) – lek przenika do przestrzeni pozanaczyniowej i ulega rozmieszczeniu w płynach pozakomórkowych;
- $V_d = 20 \div 40$ l (ok. 60% masy ciała) – lek ulega rozmieszczeniu w całkowitej wodzie organizmu;

Tabela 5. Objętość dystrybucji wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych w praktyce klinicznej

Lek	Objętość dystrybucji [l/kg]	Objętość dystrybucji [l] dla człowieka o masie ciała 70 kg
celekoksyb	5,71	400
deksketoprofen	0,25	17,5
diklofenak	1,4	98
etorykoksyb	1,71	120
ibuprofen	0,1–0,2	7–14
ketoprofen	0,1–0,2	7–14
meloksykam	0,235	16,5
naproksen	0,16	11
nimesulid	0,18–0,39	12,6–27,3
lornoksykam	0,1–0,2	7–14

Tabela 6. Leki, które mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek podczas jednoczesnego przyjmowania przez pacjenta niesteroidowych leków przeciwzapalnych

inhibitory konwertazy angiotensyny
antagoniści receptora AT1
eplerenon
spironolakton
diuretyki pętłowe, szczególnie furosemid z uwagi na profil farmakokinetyczny
paracetamol – lek wykazuje zdolność do redukcji aktywności reninowej osocza

- $V_d > 40$ l (nawet gdy jest to powyżej 100% masy ciała) – lek w znacznym stopniu wiąże się ze strukturami wewnątrzkomórkowymi, ulega optymalnej dystrybucji do tkanek obwodowych, w których może być kumulowany.

Parametr ten ma istotne znaczenie w przypadku stosowania NLPZ, kiedy penetracja leku do tkanek obwodowych objętych procesem zapalnym oraz czas przebywania w nich powinny być istotnymi elementami wyboru. W tabeli 5 zebrano objętości dystrybucji (V_d) wybranych NLPZ stosowanych w praktyce klinicznej [4].

Im wyższa objętość dystrybucji, tym lepsza penetracja do kompartmentów obwodowych, w tym tych, w których toczy się proces zapalny będący przyczyną nocycepcji. Gromadzące się w miejscu zapalenia cytokiny oraz jony wodorowe mogą także w istotny sposób wpływać na dystrybucję NLPZ w miejscu zapalenia [1, 4, 7, 8].

Wybór NLPZ musi uwzględniać także pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Warto pamiętać, że u osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwplatekcyjnych nie stwier-

dzono interakcji farmakokinetycznych w przypadku stosowania takich NLPZ, jak ketoprofen i deksketoprofen. Niskim ryzykiem interakcji z lekami przeciwplatekowymi charakteryzują się koksyby (w tym etorykoksyb) oraz nimesulid. U pacjentów po udarach, ostrych zespołach wieńcowych, z chorobą wieńcową oraz z niewydolnością serca nie zaleca się stosowania diklofenaku i aceklofenaku [1]. Dla obydwu leków w tym zakresie wydano komunikaty bezpieczeństwa.

Indywidualizacja wyboru NLPZ jest niezbędna także w celu ochrony nerek przed potencjalną nefrotoksycznością terapii. Warto przypomnieć, że jeżeli dochodzi do zaburzenia funkcji nerek u pacjenta leczonego NLPZ, to jest to najczęściej konsekwencja interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami, dlatego też tak ważna jest indywidualizacja farmakoterapii. Pacjentowi leczonego NLPZ należy zawsze zapewnić odpowiednią, adekwatną do zapotrzebowania podaż płynów. W tabeli 6 zebrano leki, które stosowane jednocześnie z NLPZ mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek [1, 3].

Szczególną ostrożność należy zachować przy doborze NLPZ w populacji geriatrycznej. Pacjenci w podeszłym wieku o wiele częściej cierpią na dolegliwości bólowe, w których zastosowanie mają NLPZ. Warto także przypomnieć, że nie w każdej sytuacji można zastąpić NLPZ paracetamolem. Paracetamol jest nieskuteczny w bólu zapalnym oraz bólu trzewnym. Co więcej, ostatnie zalecenia nie rekomendują stosowania paracetamolu jako analgetyku u osób z chorobą zwyrodnieniową. Pacjenci należący do populacji geriatrycznej kumulują czynniki ryzyka polekowych działań niepożądanych oraz charakteryzują się zmienną farmakokinetyką, co staje się wyzwaniem w praktyce klinicznej. Chodzi o to, aby wybrać jak najskuteczniejszy analgetyk, pogodzić go z innymi jednocześnie stosowanymi lekami i uwzględnić zmiany towarzyszące procesom starzenia się [1–4]. W tabeli 7 zebrano najistotniejsze z praktycznego punktu widzenia zmiany, które mają wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo terapii przeciwbólowej.

Czas pandemii COVID-19 wpłynął niekorzystnie na funkcjonowanie pacjentów z dolegliwościami bólowymi. Co więcej, w tym okresie znacząco wzrosło zużycie leków psychotropowych, wśród których są także leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) [2]. Warto przypomnieć, że skojarzenie tych dwóch grup leków przeciwde-

presyjnych z NLPZ zwiększa ryzyko występowania krwawień, również z GOPP. Niestety nie zawsze pamiętamy o licznych interakcjach oraz skojarzeniach NLPZ z SSRI lub SNRI, których w praktyce należy unikać. Interakcje te wynikają z faktu, że niektóre NLPZ mają zdolność hamowania aktywności izoenzymów cytochromu P450, które metabolizują leki przeciwdepresyjne [2]. W tabeli 8 zebrano istotne informacje dotyczące udziału cytochromu P450 w metabolizmie wybranych NLPZ stosowanych w praktyce.

Niektóre leki z grupy NLPZ mają nieco inny szlak metaboliczny niż większość substancji leczniczych tej grupy, co zasadniczo zmniejsza ryzyko niekorzystnych interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami (np. ketoprofen jest metabolizowany głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym, a w minimalnym stopniu przez izoenzymy CYP). Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie NLPZ i leków z grupy SSRI lub SNRI, w praktyce nie są zalecane niektóre połączenia z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności krwawień. W tabeli 9 zebrano najczęstsze połączenia, które mogą prowadzić do istotnych klinicznie interakcji z następczym wystąpieniem objawów niepożądanych [2].

Z uwagi na ryzyko interakcji farmakokinetycznych nie należy kojarzyć celekoksylu z tramadolem. Celekoksyl jako inhibitor CYP2D6 hamuje metabolizm tramadolu do bardziej aktywnego analgetycznie O-demetylotramadolu. Konsekwencją tej interakcji może być ograniczenie efektu analgetycznego oraz wzrost ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów. Warto także przypomnieć, że jeżeli pacjent przyjmuje diklofenak, indometacynę, meloksykam, celekoksyl, ibuprofen lub naproksen i wymaga jednoczesnego podawania leków z grupy PPI, to nie powinien być to omeprazol ani ezomeprazol. Oba te leki są inhibitorami CYP2C9 oraz CYP2C19, a zatem mają zdolność hamowania metabolizmu

Tabela 7. Zmiany farmakokinetyki leków u pacjentów w populacji geriatrycznej

wzrost pH soku żołądkowego (atroficzne zapalenie błony śluzowej żołądka, stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego)
zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego
zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego
zmniejszenie powierzchni wchłaniania
zmniejszenie przepływu krwi przez przewód pokarmowy
zwiększenie suchości w jamie ustnej
zmniejszenie masy tkanek
rozrost tkanki tłuszczowej – zwiększenie V_d leków lipofilnych
zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała – zmniejszenie V_d leków hydrofilnych
zmniejszenie objętości wody całkowitej
zmniejszenie stężenia albumin
zwiększenie stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny
zmniejszenie pojemności wyrzutowej serca
zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki i narządy miękkie
zmniejszenie aktywności enzymów metabolizujących leki w wątrobie

wymienionych leków z grupy NLPZ [2]. Interakcje mają znaczenie kliniczne, gdy NLPZ stosowane są w dawkach zbliżonych do dawek pułapowych, gdyż w takich przypadkach może się zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

Przeciwwskazane jest też łączenie wymienionych NLPZ z produktami zawierającymi wyciągi z miłorzębu japońskiego oraz żeń-szenia. Miłorząb wykazuje zdolność do hamowania aktywności CYP2C9 oraz CYP2C19, natomiast żeń-szeń hamuje aktywność CYP2C9, a konsekwencją tych interakcji jest wzrost ryzyka krwawień, w tym zagrażających życiu [2].

W praktyce wybór NLPZ wymaga indywidualizacji zarówno z uwagi na cechy bólu, jak i cechy pacjenta.

Tabela 8. Niesteroidowe leki przeciwzapalne a cytochrom P450

Niesteroidowy lek przeciwzapalny	Izoenzym cytochromu P450 metabolizujący lek	Zahamowanie aktywności izoenzymu cytochromu P450
celekoksyl	2C9, 3A4	2D6
diklofenak	3A4, 2C9	3A4, 2C9
etorykoksyl	3A4	
ibuprofen	2C9, 2C19	2C9
indometacyna	2C9, 2C19	2C9, 2C19
meloksykam	3A4, 2C9	
naproksen	1A2, 2C9	

Tabela 9. Skojarzenia niesteroidowych leków przeciwzapalnych z lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) a wzrost ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych

SSRI, SNRI	Metabolizm wątrobowy przy udziale izoenzymów cytochromu P450	Implikacje kliniczne
citalopram, escitalopram	3A4, 2C19, 2D6	nie zaleca się łączenia z diklofenakiem, indometacyną, celekoksybem
duloksetyna	1A2, 2D6	nie zaleca się łączenia z celekoksybem
fluoksetyna	2D6, 3A4, 2C9, 2C19	nie zaleca się łączenia z diklofenakiem, indometacyną, celekoksybem, ibuprofenem
fluwoksamina	2D6, 1A2	nie zaleca się łączenia z celekoksybem
paroksetyna	2D6, 3A4	nie zaleca się łączenia z celekoksybem i diklofenakiem
sertralina	2D6, 3A4, 2C9, 2C19	nie zaleca się łączenia z diklofenakiem, indometacyną, celekoksybem, ibuprofenem
wenlafaksyna	2D6, 3A4	nie zaleca się łączenia z celekoksybem i diklofenakiem
wortiooksetyna	2D6, 3A4, 2C9	nie zaleca się łączenia z celekoksybem i diklofenakiem, indometacyną, ibuprofenem

Nieuwzględnienie tych czynników może być przyczyną jatrogenizacji.

Oświadczenie

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji.

Piśmiennictwo

1. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press Boca Raton 2020.
2. Woron J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii. Asteriamed, Gdańsk 2019.
3. Woron J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Medical Education, Warszawa 2018.
4. Martindale, The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London 2020.
5. Wordliczek J, Zajączkowska R, Woron J (red.). Leczenie bólu u chorych na nowotwory. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020.

6. Smyth EM, Grosser T, Wang M i wsp. Prostanoids in health and disease. J Lipid Res 2009; 50 (Suppl): S423-8.
7. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31: 986-1000.
8. Aoki T, Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation. Trends Pharmacol Sci 2012; 33: 304-11.
9. Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. Trends Mol Med 2002; 8: 390-6.
10. Phillis JW, Horrocks LA, Farooqui AA. Cyclooxygenases, lipoxygenases, and epoxygenases in CNS: their role and involvement in neurological disorders. Brain Res Rev 2006; 52: 201-43.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jarosław Woron
Katedra Farmakologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Grzegorzewska 16
31-531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl;
farmakologiawpraktyce@woron.eu

Artykuł powstał we współpracy z Sandoz.
PAIN/3/07-2020